



TITLE:

膀胱腫瘍の光力学的レーザー治療

AUTHOR(S):

三崎, 俊光; 久住, 治男; 平田, 昭夫; 国見, 一人; 山本, 肇; 天野, 俊康; 熊木, 修; ... 中嶋, 和喜; 打林, 忠雄; 内藤, 克輔

CITATION:

三崎, 俊光 ...[et al]. 膀胱腫瘍の光力学的レーザー治療. 泌尿器科紀要 1986, 32(12): 1941-1948

ISSUE DATE:

1986-12

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/118979>

RIGHT:

膀胱腫瘍の光力学的レーザー治療

金沢大学医学部泌尿器科学教室（主任：久住治男教授）

三崎 俊光・久住 治男・平田 昭夫
国見 一人・山本 肇・天野 俊康
熊木 修・越田 潔・西野 昭夫
中嶋 和喜・打林 忠雄・内藤 克輔PHOTODYNAMIC THERAPY FOR SUPERFICIAL
BLADDER TUMORSToshimitsu MISAKI, Haruo HISAZUMI, Akio HIRATA,
Kazuto KUNIMI, Hazime YAMAMOTO, Toshiyasu AMANO,
Osamu KUMAKI, Kiyoshi KOSHIDA, Akio NISHINO,
Kazuyoshi NAKAZIMA, Tadao UCHIBAYASHI and Katsusuke NAITO
From the Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University
(Director: Prof. H. Hisazumi)

Photodynamic therapy (PDT), using hematoporphyrin derivative (HPD) and the red light (wavelength 630 nm) of an argon-dye laser as the source of excitation energy was performed on 46 patients with superficial bladder tumors. Two methods of laser irradiation, (1) focal PDT using a 400 μ m quartz fiber through a cystourethroscope in 22 patients with superficial bladder tumors and (2) whole bladder wall total PDT using a motor-driven laser light scattering device in 24 patients with multifocal carcinoma in situ and/or dysplasia of bladder mucosa associated with multicentric concurrent superficial tumors, were used. The patients in (2) had been referred for total cystectomy, and 19 of these 24 patients had a history of several transurethral resections, hyperthermia and/or instillation therapy. HPD 2–4 mg/kg was i.v. injected 48 to 72 hours before PDT. Judging from the results of 60 protrusions treated by focal PDT, the light power should be 200 mW/cm² for 5–10 minutes or more and the total light energy should be 100 J/cm² or more in tumors up to 2 cm in size. With focal PDT, 4 of the 22 patients had no recurrence with the mean tumor free time of 20.8 months. In 6 of the 24 patients treated with total PDT using 10, 20 or 30 J/cm² of light energy, there was no recurrence with a mean tumor-free time of 7.5 months and there was no significant relationship between the recurrence rate and total light energy used.

Key words: Bladder tumor, Hematoporphyrin derivative, Argon-dye laser, Photodynamic therapy

緒 言

光力学的レーザー治療 photodynamic therapy（以下 PDT と略す）は腫瘍親和性を有する光感受性物質に対し、その物質に特有の励起光を照射することにより生ずる光力学的反応を悪性腫瘍の治療に応用したものである。従来よりアクリジンオレンジ、テト

ラサイクリンおよび各種のポルフィリン系物質などにこの作用を有することが知られており、癌治療への応用が示唆されていたが、用いる励起物質の副作用や、効果的な照射光がないという理由で広く臨床応用されるまでに至らなかった。Lipson ら¹⁾により報告されたヘマトポルフィリン誘導体（HPD）は従来の励起物質に比較して腫瘍親和性および光照射による殺細胞

作用に優れることから近年 PDT における光励起物質として注目されている。一方、光工学、物性物理学などの関連科学の進歩に伴う Laser (Light Amplification by stimulated Emission of Radiation) 機器の開発により、波長の選択や光強度の調節が容易となり、またクォーツファイバーでの光誘導による体内照射が可能となったことからレーザー光を用いた PDT が肺³⁾、乳房³⁾、皮膚⁴⁾など各種臓器癌の治療に応用されている。

われわれも 1982 年以來、表在性膀胱癌に対する PDT の臨床応用に関して検討を行ない、すでに数回にわたり報告してきた^{5,6)}。今回はこれまでに得られた臨床成績を検討するとともに、PDT の有する諸問題点および今後の対策につき、若干の考察を行なったので報告する。

対象症例および方法

レーザー光照射を focal PDT と whole bladder wall total PDT (以下 total PDT と略す) の 2 方法とした。

1) Focal PDT: 対象は CIS や epithelial dysplasia を伴わない表在性腫瘍 (Ta~T₁) 22 例 (男 20 例, 女 2 例) であり、その腫瘍増殖様式は乳頭状有茎性 10 例, 乳頭状広基性 6 例, および非乳頭状広基性 6 例であり、また腫瘍数は単発性 5 例, 多発性 17 例であった。組織学的異型度は G1 7 例, G2 8 例, G3 7 例であった (Table 1)。

方法は HPD (Oncology research and Development, Inc., Cheektowaga, New York) 2~4 mg/kg 静注 48~72 時間後、アルゴン・色素レーザー装置 (Model 170-07, 375-03, Spectra-Physics Inc., Mountain View, Calif.) より発振された波長 630 nm の赤色光を直径 400 μ m の石英ファイバーにて誘導し、硬性膀胱鏡直視下にファイバー先端と腫瘍表面との距離を 1~2 cm に保ち、腫瘍を含めて広範囲に照射を行なった。光照射後、数日間は F18 号の 3 穴式バルーンカテーテルを留置し、生理食塩水にて灌流を行なった。

2) Total PDT: 隆起性腫瘍部以外の膀胱粘膜 8~9 カ所より生検 (selected-site mucosal biopsy, SSMB) を行ない、広汎な CIS や epithelial dysplasia の認められた 24 例 (男 22 例, 女 2 例) を対象とした。これら症例の腫瘍増殖様式は primary CIS 2 例, secondary CIS 5 例, 多発性表在性腫瘍を伴う CIS 13 例, 多発性表在性腫瘍 4 例であり、その組織学的異型度は G1 4 例, G2 14 例, G3 6 例で

Table 1. 症例 (focal PDT)

症 例 数	22例	男	20例
		女	2 例
年 齢			37~82歳 (平均 63.8歳)
観察期間			4~38ヵ月 (平均21.4ヵ月)
増殖様式	乳頭状有茎	単発	1
		多発	9
	乳頭状広基	単発	1
		多発	5
	非乳頭状広基	単発	3
		多発	3
異 型 度	G1 7	G2 8	G3 7

Table 2. 症例 (total PDT)

症 例 数	24例	男	22例
		女	2例
年 齢			30 ~ 76歳 (平均59.3歳)
観 察 期 間			1 ~ 31ヵ月 (平均13.5ヵ月)
腫瘍増殖様式 (A)	Primary CIS		2
	(B) CIS with previous tumors		5
	(C) CIS associated with multiple superficial tumors		13
	(D) Multiple superficial tumors		4
異 型 度	G1 4	G2 14	G3 6

あった (Table 2)。これらの症例はすべて膀胱全摘除術の適応と考えられたが、膀胱保存的治療を希望したため、患者の承諾を得たうえで PDT を施行した。

Focal PDT と同様に HPD 2~4 mg/kg を静注し、48~72 時間後、当科において開発したコンピューター制御自動走行装置と治療進行表示 TV 画面から構成されるモーター駆動膀胱壁全照射装置 (motor-driven laser light scattering device)⁶⁾ を用いて PDT を実施した。まず膀胱内に生理食塩水 200 ml を注入し、経尿道的超音波断層装置により膀胱頂部より頸部まで 5 mm 間隔の断層撮影を行ない、得られた膀胱半径値をコンピューターに入力するとモニター画面にはほぼ実際の矢状断面像が描出される。さらに希望する膀胱粘膜面への単位面積当りのレーザー光量とアルゴン・色素レーザーより誘導されたファイバー先端のレーザー出力を入力すると、scattering device の膀胱頂部より頸部までの走行スピードが自動的に調節され、常に膀胱単位面積当り一定の照射が可能である。F21 膀胱尿道鏡外管を通して scattering

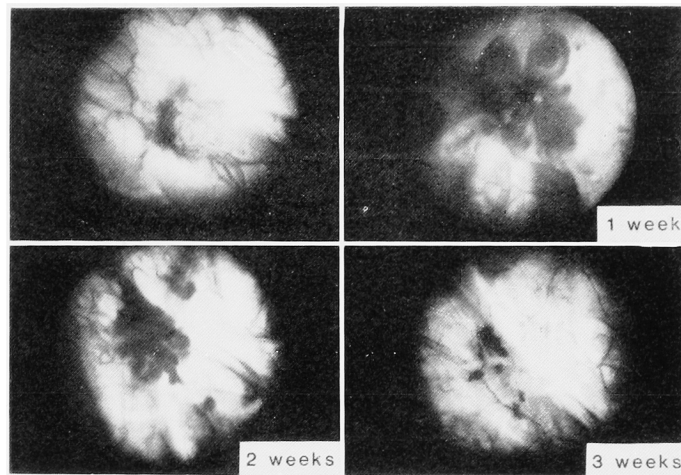


Fig. 1. PDT (HPD 3 mg/kg 静注, アルゴン・色素レーザー 200 mW/cm² 照射) 後の膀胱鏡所見

Table 3. 光強度と抗腫瘍効果 (focal PDT)

腫瘍径		<1 cm			1~2 cm			2~3 cm			>3 cm		
抗腫瘍効果		CR	PR	NC	CR	PR	NC	CR	PR	NC	CR	PR	NC
光強度 (mW/cm ²)	照射時間 (分)												
150	~ 5	2		5			2						
	~10									1			
	~20						1						
200	~ 5	4	2										
	~10	3											
	~20	2			1					1			
300	~ 5	11	3		2	1							
	~10	8	1		2	1							
	~20	2			2					1			2
計		32	6	5	7	2	3		1	2			2

device を膀胱内に挿入し, 経腹的超音波断層監視下に膀胱内の中心軸に位置するように固定し, 全照射を行なった. 明らかな隆起性腫瘍を有する症例では focal PDT あるいは TUR を併施した. PDT 終了後は F18号 3穴バルーンカテーテルを留置し, 生理食塩水にて約 1~2 週間膀胱灌流を行なった.

皮膚光線過敏症を防止する目的で HPD 投与後 2 週間は室内照明を 100 lux 以下に調節した病室に収容し, また 1 か月間は直射日光下での歩行を禁止した. 治療後の再発の有無は尿細胞診, 膀胱鏡および生検により行なった.

成 績

1) Focal PDT: focal PDT 後の内視鏡による腫瘍変化の観察ではレーザー光照射直後より腫瘍表面は浮腫状となり, 出血, フィブリン析出が認められるが, この時期での腫瘍の壊死, 脱落は観察されなかった. 光照射 4~7 日後には高度の腫瘍壊死, 白苔付着, 周囲粘膜の充血, 浮腫が出現した. これらの変化は約 2 週間持続したが, その後は次第に消退し, 約 3~4 週で正常粘膜の修復が認められた. 非照射部膀胱粘膜には肉眼的に特記すべき所見は認められなかった (Fig. 1).

Table 3 は 16 症例における隆起性腫瘍 60 個につき, レーザー光の光強度と抗腫瘍効果との関係を検討した

Table 4. 照射光エネルギー量と抗腫瘍効果 (focal PDT)

腫瘍径	<1 cm			1~2 cm			2~3 cm			>3 cm		
	CR	PR	NC	CR	PR	NC	CR	PR	NC	CR	PR	NC
照射光エネルギー量 (J/cm ²)												
< 50	4	1	5			2						
50~99	13	4		2	1	1			1			
100~149	5			1								
150~199	7	1		2	1				1			
200~249	3			1								
250~299	1							1				1
>300												1
計	33	6	5	6	2	3		1	2			2

Table 5. 臨床成績 (focal PDT)

	再発なし	再発あり	腫瘍残存	計
P D T 単 独	4 (34, 24, 14, 11)	7 (12, 12, 9, 5, 2, 2, 2)	5	16
P D T + T U R	0	5 (5, 3, 3, 1, 1)	0	5
P D T + 部分切除	0	1 (25)	0	1
計	4	13	5	22

() 内は非再発期間 (月)

ものである。治療に用いたレーザー光強度は 150 mW/cm² 11 腫瘍, 200 mW/cm² 13 腫瘍, 300 mW/cm² 36 腫瘍であった。腫瘍径 2 cm までの腫瘍においては 150 mW/cm² の照射では 10 腫瘍中 CR は 2 腫瘍のみで, 8 腫瘍は NC であったが, 200 mW/cm², および 300 mW/cm² 5 分以上の照射では 45 腫瘍中 37 腫瘍に CR が得られ, 残りの 8 腫瘍は PR で NC は認められなかった。2 cm 以上の 5 腫瘍においては, いずれの光強度においても CR は得られず, PR 1 腫瘍, NC 4 腫瘍であった。一方, 照射光エネルギー量よりの検討では, 50 Joules/cm² 以下の照射において 1 cm 未満の腫瘍では CR 4 腫瘍, PR 1 腫瘍, NC 5 腫瘍であり, 1~2 cm の腫瘍では NC 2 腫瘍であった。50~99 Joules/cm² 照射においては 1 cm 未満の腫瘍で CR 13 腫瘍, PR 4 腫瘍と良好な抗腫瘍効果が認められたが, 1~2 cm の 4 腫瘍では 1 例に NC が認められた。100 Joules/cm² 以上の照射においては, 2 cm 以下の 22 腫瘍中 NC は認められず, CR 20 腫瘍, PR 2 腫瘍であった。2 cm 以上の 5 腫瘍においてはいずれの照射エネ

ルギー量においても CR はなく, PR 1 腫瘍, NC 4 腫瘍であった (Table 4)。

Focal PDT の臨床成績は Table 5 のごとく, PDT 単独治療において 16 症例中 4 例に平均 20.8 カ月間, 再発を認めていない。また再発の認められたものは 7 例, PDT 後腫瘍残存したもの 5 例であった。また PDT と TUR あるいは膀胱部分切除術の併用を行なった 6 例全例に再発が認められた。再発 13 症例における再発部位を検討したところ, 照射部 1 例, 照射隣接部 7 例, 非照射部 5 例であった。

2) Total PDT: 治療後, 1~2 週で行なった膀胱鏡検査では腫瘍病変部に一致した高度の壊死, 出血, 浮腫状変化が認められたが, 一部の症例では正常粘膜においても広汎な炎症所見が観察された。PDT 施行後, はば全例に頻尿, 血尿, 排尿痛などの膀胱刺激症状が出現し, 約 7~10 日間持続した。これらの膀胱炎様症状に伴い膀胱容量の減少が認められたが, ほとんどの症例においては 1~2 カ月後には術前容量にまで回復した。しかしながら, 術前膀胱容量が 100 ml 以下であった 1 例では PDT 後, 高度の両側性水腎症

Table 6. 臨床成績 (total PDT)

照射光エネルギー量(J/cm ²)	再発	なし	あり
10		2 (11, 22)	6 (1, 3, 3, 5, 6, 7)
20		3 (1, 2, 4)	7 (2, 3, 4, 4, 6, 9, 10)
30		1 (5)	4 (3, 4, 4, 9)
>30		0	1 (4)
併用療法			
Total PDT 単独		4 (1, 2, 5, 11)	7 (3, 4, 4, 4, 6, 6, 9)
Focal PDT 併用		0	5 (2, 3, 4, 9, 10)
TUR 併用		2 (4, 22)	6 (1, 3, 3, 4, 5, 7)

() 内は非再発期間 (月)

Table 7. 症例背景因子と臨床成績 (total PDT)

臨床成績	背景因子	症例数	既往治療回数				腫瘍増殖様式				異 型 度		
			0	1~3	4~6	6 回<	A	B	C	D	G 1	G 2	G 3
再発なし		8	3	2	1	2	1	2	3	2	2	6	
再発→TUR→再発なし													
繰り返す再発		11	2	6	2	1		3	7	1	2	7	2
膀胱全摘除術		4	1	2	1		1		2	1		1	3
死 亡		1				1			1				1
計		24	6	10	4	4	2	5	13	4	4	14	6

A Primary CIS, B CIS with previous tumors
 C CIS associated with multi. superf. tumors
 D Multi. superf. tumors

と尿失禁が出現し、尿路変更を余儀なくされた。

臨床成績は6例に平均7.5カ月間再発を認めておらず、残りの18例の再発平均期間は4.8カ月であった。照射光エネルギー量と非再発例数の検討では10 Joules/cm² 照射で2例、20 Joules/cm² 照射で3例、30 Joules/cm² 照射では1例、30 Joules/cm² 以上の照射では非再発例は認められず、再発例数およびその期間においても照射エネルギー量との間に一定の傾向は認められなかった (Table 6)。再発18例中2例にはTURにより異所性再発腫瘍が治療され、22および28カ月後の現在再発なく、PDTが有効であったと考えられた。他の11例はTUR、温熱療法などによる治療が行なわれ、外来的に経過観察中であるが、再発を繰り返し、膀胱保存的治療の困難な症例と考えられた。4例は膀胱全摘除術が施行され、残りの1例はtotal PDT後の再発に対して膀胱全摘除術の適応と考えられたが、患者の拒否により、化学療法が施行され、20カ月後に死亡した。治療経過の良好であった8例とPDT無効例16例を背景因子の点から検討すると、既往治療回数や腫瘍増殖様式においては一定の傾

向は認められなかったが、PDT有効例ではG3の症例が認められなかったのに対し、PDT無効例ではG3が6例に認められた (Table 7)。

皮膚光線過敏症は46例中4例に認められたが、いずれも軽度なものであり、経過観察により治癒した。

考 察

膀胱腫瘍に対するPDTの応用は1975年 Kellyらの報告⁷⁾に始まる。彼らは実験的マウス移植腫瘍に対し、HPDと400 W Compact-Source Iodide lightを用いて蛍光の局在と光力学的抗腫瘍効果を検討した。また臨床的にも再発性膀胱腫瘍症例に対してPDTを行ない、照射された腫瘍の破壊が認められたと報告し⁸⁾、HPDを応用した表在性膀胱腫瘍に対する適応性を示唆した。一方、Jochamら⁹⁾は家兔膀胱にBrown-Pearce carcinomaを移植し、HPD投与下にアルゴン・色素レーザー光の内視鏡的照射により、実験に用いた26匹すべての兔に著明な腫瘍破壊が生じ、うち2匹には腫瘍の完全消失が認められたと報告している。臨床的には1983年以来本格的な検討が

開始され、Tsuchiya ら¹⁰⁾は HPD 2.5 mg/kg 静注 48~72時間後にアルゴン・色素レーザーを照射し、広基性膀胱腫瘍 8 例中 6 例に CR が認められたと報告している。Benson ら¹¹⁾も 4 例の CIS 症例に HPD 2.5 mg/kg を投与し、その 3~48時間後、波長 630 nm のアルゴン・色素レーザー光照射による PDT を施行し、全例に腫瘍の消失を認めている。われわれも表在性膀胱腫瘍 9 例に focal PDT を行ない、これらの症例が有した 36 隆起性腫瘍に対する照射光強度および照射光量と抗腫瘍効果の関係について報告した⁵⁾。現在のところ、HPD 投与量、HPD 投与からレーザー光照射までの期間、レーザー光の光強度、照射時間などの治療条件に関して明確な結論は得られていないが、われわれはラット膀胱腫瘍組織内 HPD 蛍光強度測定やヌードマウスヒト膀胱癌移植腫瘍による抗腫瘍効果の検討¹²⁾から得られた成績、およびこれまでに報告された各科領域における PDT の報告^{2,3)}などを参考にして、HPD 2~4 mg/kg を投与し、48~72時間後にレーザー光照射を行なった。しかしながら、Benson ら¹³⁾は HPD 投与 3 時間後と 48 時間後での光照射による治療効果に大きな差異は認められなかったと報告しており、治療効果をさらに向上させるには、今後 HPD の正確な濃度測定法の確立による腫瘍組織と正常組織における HPD 動態の解明が重要であると考えられた。

照射方法に関しては、他臓器悪性腫瘍を含め、多くの報告では直径 400 μm 前後のクォーツファイバーで誘導したレーザー光を直径 1~2 cm の範囲に照射する方法を用いている。われわれも PDT 開始初期にはこの方法 (focal PDT) のみにより PDT を行ない、先に示した成績のごとく 2 cm 以下の表在性腫瘍に 200~300 mW/cm²、5 分以上あるいは 100 Joules/cm² 以上の照射を行なえば CR が期待できるとの成績を得た。しかしながら、その後の臨床成績を見ると、22 例中腫瘍残存 5 例、再発 13 例と従来の TUR の成績を上回るものとは言えなかった。これら再発腫瘍の再発部位を検討すると、照射部 1、照射隣接部 7、非照射部 5 であり、腫瘍自体に対する効果は十分認められたが、腫瘍隣接部および非照射部における再発が高く、focal PDT の有する問題点の一つと考えられた。現在われわれの用いているファイバーは照射野が小さく、PDT の適応となる腫瘍径に限界があること、腫瘍径が大となるに従いレーザー照射が不可能となる死角範囲が増大すること、膀胱頸部の照射が困難なこと、内視鏡で確認困難な CIS などの病変に対して照射が不確実となることなど、主に腫瘍に

対する光照射の不確実性に起因するものと推定され、Benson らも述べているごとく¹⁴⁾、focal-PDT では照射野は極めて小さく、当然のことながら異所性再発の防止には限界があるものと考えられた。現時点では focal PDT は TUR に代り得る治療法とはいえず、TUR の適応外となるような多発性小腫瘍、限局性 CIS、憩室腫瘍のごとく適応を選択すれば十分応用価値を有するものと考えられた。

広範囲におよぶ CIS や epithelial dysplasia を有する症例において focal PDT は適応外となることは既に述べたが、われわれはこの問題に対する対策としてコンピューター制御による自動走行機能を有した膀胱壁全照射装置を開発し、PDT を行なった⁶⁾。この装置の利点は膀胱頂部より頸部までの scattering device の走行速度が膀胱横断面の半径値に依りて設定されるため、球状の膀胱において粘膜面に常に一定量の光エネルギーの照射が可能なことである。著者の試み以外に bulb tip type のファイバーの使用^{14,15)}や静脈栄養に用いる脂肪乳剤の光散乱効果を利用した照射方法^{16,17)}など、最近いくつかの total PDT に関する報告が散見されている。Benson ら¹⁴⁾は bulb tip のファイバーを用い 10 例の膀胱癌症例に全照射を行ない、共存する Ta-T₂ の腫瘍では効果が認められなかったが、CIS に対しては良好な結果が得られ、CIS のみを有した 6 例に CR が得られたと報告している。われわれの得た focal PDT の成績からも明らかのごとく、total PDT で用いる低光エネルギー照射では隆起性腫瘍の治療は困難であり、われわれは共存する隆起性腫瘍に対して focal PDT あるいは TUR を併用した。観察期間が短く、結論を述べるまでには至らないが、total PDT を施行した 24 症例中 6 例の非再発例および異所性再発の TUR による治療後、再発の認められない 2 例において total PDT が有効であったものと考えられた。total PDT の対象とされた症例が膀胱全摘除術の適応であったことを考えると、この治療法が今後 CIS や epithelial dysplasia に対して広く応用される可能性を有するものと思われた。

当初、われわれは CIS に対する効果と正常粘膜への影響を考慮して、30 Joules/cm² 前後の光照射が最も有効と考えていたが、今回の検討では照射エネルギー量と非再発、再発数、および再発期間に関して一定の傾向は得られず、非再発 6 例中 2 例では 10 Joules/cm² の低光エネルギー照射を行なっている。また光エネルギー量の増加に伴い正常粘膜の炎症性変化も強くなる傾向にあり、今後は 10 Joules/cm² 前後の低

エネルギー量照射での検討を中心に進める予定である。Nseyo ら¹⁵⁾も build tip のファイバーによる膀胱全照射を行ない、16 Joules/cm² と 20 Joules/cm² の低照射光量で治療した表在性膀胱腫瘍に効果が認められたとし、CIS や dysplasia の治療には 15 Joules/cm² 前後の光照射が適当であろうと述べている。また彼らは、20~60 Joules/cm² の高光エネルギー量を照射した症例に高頻度の萎縮膀胱を認め、それに伴う腎不全、水腎症、尿失禁の合併を報告している。われわれの検討においてもほとんどの症例に照射直後より頻尿、血尿および膀胱容量の減少が認められたが、約1~2カ月後には術前値に回復しており、萎縮膀胱の発生は照射光エネルギー量に左右される可能性が大きいものと推定された。しかしながらわれわれも術前膀胱容量が 100 ml 以下で、治療後高度の水腎症が認められた1例を経験しており、以後術前膀胱容量 150 ml 以下の症例は total PDT の適応外としている。

PDT はその歴史も浅く、ようやく臨床応用が開始された段階であり、表在性膀胱腫瘍の治療として確立するためには多くの改良がなされなければならない。正常膀胱粘膜の反応を最小限におさえ、高い抗腫瘍効果を得るため HPD 投与量、光照射までの時間、照射エネルギー量などの至適治療条件の確立が急務であり、HPD に代る新しい光励起物質の開発も必要である。レーザー光の組織深達度は PDT 効果を大きく左右するものであり、組織透過性の高いレーザー光の導入も考慮されなければならない。われわれはこの目的に沿ってパルス波を発振する金蒸気レーザーを用い、基礎的、臨床的検討を進めている。また focal PDT におけるレーザービームの拡大、方向性の変換など多様な機能を有するファイバーの開発および任意の方向への照射を可能とするレーザー照射専用の内視鏡の開発や total-PDT における低価格、簡便な光散乱装置の開発も重要と考えられた。

膀胱腫瘍に対する PDT の臨床成績、今後の対策について報告したが、これまでに述べた以外にも多くの解決されなければならない問題点が残されている。これら問題点の解決、新技術の導入により表在性膀胱腫瘍の治療成績の向上、さらには浸潤性膀胱腫瘍への適応拡大など泌尿器科領域での普及が期待される。

結 語

表在性膀胱腫瘍に対しヘマトポルフィリン誘導体 (HPD) とアルゴン・色素レーザー光 (波長 630 nm) を用いた光学的レーザー治療 (PDT) を行ない、以下の成績を得た。

1) 隆起性腫瘍または限局性非隆起性腫瘍22例に対して HPD 2~4 mg/kg 静注 48~72時間後、内視鏡下に 400 μ m のクォーツファイバー導光による光照射 (focal PDT) を行なった。隆起性腫瘍60個における抗腫瘍効果の検討から focal PDT では 2 cm 以下の腫瘍が適応となり、照射光強度 200~300 mW/cm²、5分以上および光エネルギー量 100 J/cm² 以上の光照射が必要と考えられた。臨床成績は非再発4例、再発13例、腫瘍残存5例であった。

2) 膀胱内に広く CIS や dysplasia の認められた24例に対しては HPD 投与 48~72時間後、膀胱壁全照射装置による total PDT を施行した。臨床成績は6例に7.5カ月の mean tumor free time で再発を認めず、また再発症例中2例においては異所再発に対し TUR がなされ、22および28カ月後の現在再発を認めていない。

3) Total PDT においては術後の膀胱容量の減少が高頻度に認められたが、1~2カ月で回復した。しかしながら、術前膀胱容量が 100 ml 以下であった1例では、術後高度の両側性水腎症が認められた。4例に皮膚光線過敏症が認められたが、いずれも軽度なもので、自然治癒した。

文 献

- 1) Lipson RL, Baldes EJ and Olsen AM: The use of a derivative of hematoporphyrin in tumor detection. J Natl Cancer Inst 26 1~8, 1960
- 2) Hayata Y, Kato H, Konaka C, Ono J and Takizawa N Hematoporphyrin derivative and laser photoradiation in the treatment of lung cancer. Chest 81: 269~277, 1982
- 3) Dougherty TJ, Lawrence G, Kaufman JH, Boyle D, Weishaupt KR and Goldfarb A: Photoradiation in the treatment of recurrent breast carcinoma. J Natl Cancer Inst 62: 231~237, 1979
- 4) Dougherty TJ: Photoradiation therapy for cutaneous and subcutaneous malignancies. J Invest Dermat 77: 122~124, 1981
- 5) Hisazumi H, Misaki T and Miyoshi N: Photoradiation therapy of bladder tumors. J Urol 130: 685~687, 1983
- 6) Hisazumi H, Miyoshi N and Misaki T: Whole bladder wall photoradiation therapy for carcinoma in situ of the bladder: a

- preliminary report. *J Urol* 131: 884~887, 1984
- 7) Kelly JF, Snell ME and Berenbaum MC : Photodynamic destruction of human bladder carcinoma. *Br J Cancer* 31: 237~244, 1975
- 8) Kelly JF and Snell ME : Hematoporphyrin derivative : a possible aid in the diagnosis and therapy of carcinoma of the bladder. *J Urol* 115: 150~151, 1976
- 9) Jocham D, Staehler G, Chaussy Ch, Hammer C und Löhns U: Laserbehandlung von Blasentumoren nach Photosensibilisierung mit Hämatoporphyrin-Derivat : Erste Experimentelle Erfahrungen. *Urologe A* 20 : 340~343, 1981
- 10) Tsuchiya A, Obara N, Miwa M, Ohi T, Kato H and Hayata Y Hematoporphyrin derivative and laser photoradiation in the diagnosis and treatment of bladder cancer. *J Urol* 130: 79~82, 1983
- 11) Benson RC Jr, Kinsey JH, Cortese DA, Farrow GM and Utz DC Treatment of transitional cell carcinoma of the bladder with hematoporphyrin derivative phototherapy. *J Urol* 130: 1090~1095, 1983
- 12) 三崎俊光・内藤克輔・久住治男 : スーデマウス移植腫瘍を用いた photoradiation therapy の基礎的研究. 第43回日本癌学会総会記事 447, 1984
- 13) Benson RC Jr : Endoscopic management of bladder cancer with hematoporphyrin derivative phototherapy. *Urol Clin North Am* 11: 637~642, 1984
- 14) Benson RC Jr: Treatment of diffuse transitional cell carcinoma in situ by whole bladder hematoporphyrin derivative photodynamic therapy. *J Urol* 134: 675~678, 1985
- 15) Nseyo UO, Wolf R, Dougherty TJ, Huben R, Boyle DG, Pontes JE and Potter WR : Whole bladder photodynamic therapy for transitional cell carcinoma of bladder. *Urology* 26: 274~280, 1985
- 16) Jocham D, Staehler G, Chaussy CH, Unsöld E, Hammer C, Löhns U and Gorisch W : Integral dye-laser irradiation of photosensitized bladder tumors with the aid of a light-scattering medium, Porphyrin localization and treatment of tumors, in Doiron D and Gomer CJ (Eds), 249~256, Alan R. Liss, Inc., New York, 1984
- 17) Baghdassarian R, Wright MW, Vaughn SA, Berns MW, Martin DC and Wile AG : The use of lipid emulsion as intravesical medium to disperse light in the potential treatment of bladder tumors. *J Urol* 133: 126~130, 1985

(1986年3月11日受付)